ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE

NECKER-ENFANTS-MALADES

18

ANNEE 1973

THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BACH Daniel Yves Denis

né le 29 décembre 1947 à St-CLOUD - Hauts de Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

PURPURA THROMBOPENIQUE APRES VACCINATION ANTIROUGEOLEUSE

A propos d'une observation

PRESIDENT : M. Ph. SERINGE - Professeur

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE

NECKER-ENFANTS-MALADES

ANNEE 1973

THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BACH Daniel Yves Denis

né le 29 décembre 1947 à St-CLOUD - Hauts de Seine

Présentée et soutenue publiquement le :

PURPURA THROMBOPENIQUE APRES VACCINATION ANTIROUGEOLEUSE

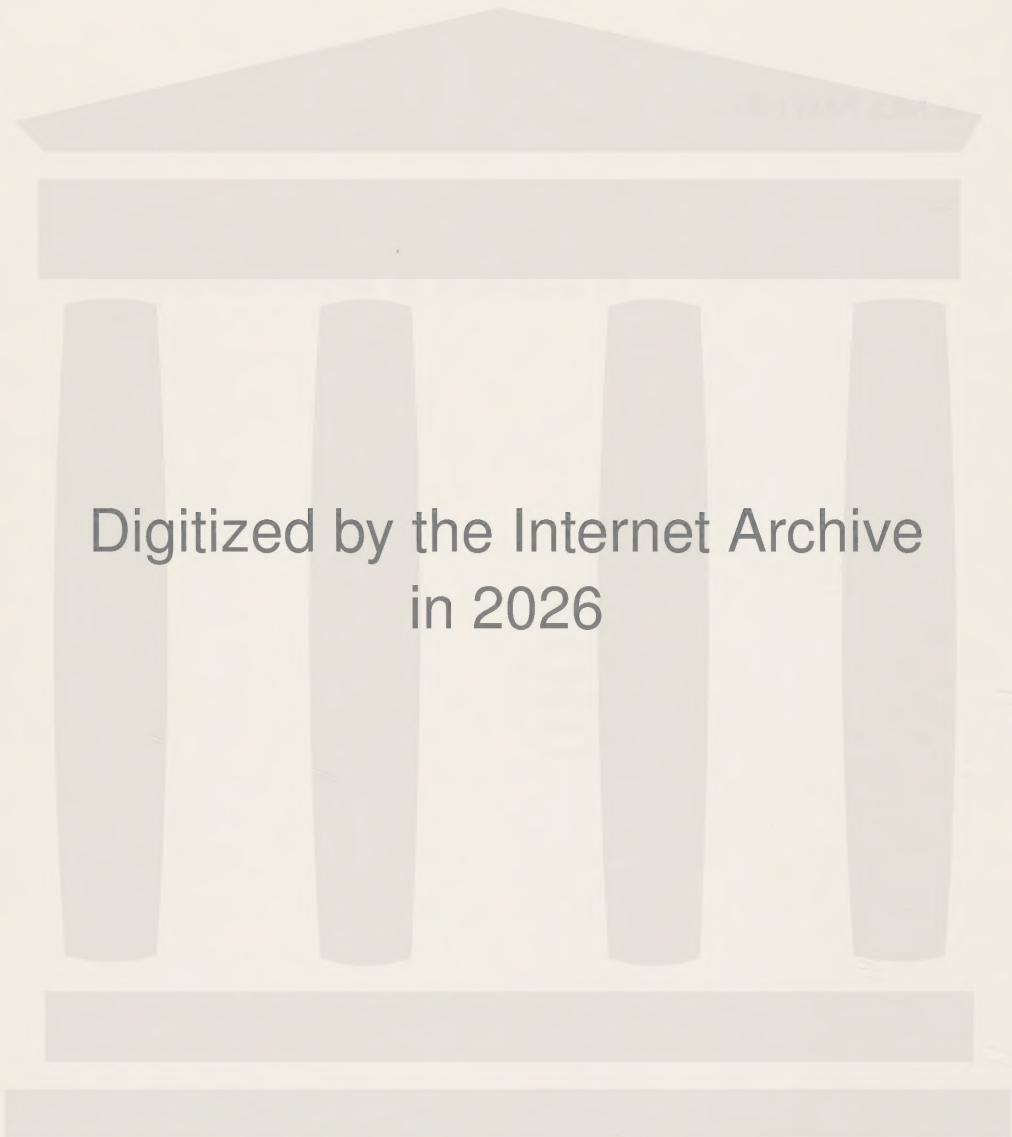
A propos d'une observation

PRESIDENT : M. Ph. SERINGE - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0024

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SERINGE

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, chez un garçon de 23 mois, un purpura thrombopénique aigu survenu 9 jours après une vaccination par virus rougeoleux vivant atténué, et avons retrouvé 3 cas comparables dans la littérature.

Après une étude des purpuras thrombopéniques après rougeole naturelle, le rôle de la vaccination antirougeoleuse dans l'apparition de la thrombopénie, le mécanisme de la thrombopénie, enfin l'attitude thérapeutique seront discutés.

1°) PURPURAS THROMBOPENIQUES APRES VACCINATIONS ANTIROUGEOLEUSES

A) Observation personnelle :

MATHURIN J..., âgé de 1 an et 11 mois, est hospitalisé le 15 juin 1972 pour un purpura thrombopénique d'apparition récente.

Trois jours avant l'admission, le 12 juin, sa mère a remarqué la présence d'un peu de sang dans les selles. Le lendemain, apparaissent des ecchymoses sur le front, les jambes, la région iliaque droite, les fesses et quelques pétéchies sur la face.

Un hémogramme a montré 5 000 000 de globules rouges par mm3, 8 200 globules blancs par mm3 dont 30 % de polynucléaires neutrophiles, 65 % de lymphocytes, 2 % de monocytes, 1 % de prolymphocytes. Les plaquettes sont à 15 000/mm3, le temps de saignement est à 7 minutes 30 secondes, le signe du lacet très positif.

Le seul antécédent notable est une hyperbilirubinémie néonatale ayant atteint 210 mg/l et nécessité une exsanguino-transfusion ; l'enfant était du groupe AB RH-, la mère A RH-, le père B RH +.

L'enfant a été vacciné contre la variole en mars 71, par B.C.G. en avril 1971, contre la poliomyélite par voie buccale en janvier, février et mars 1971 contre la diphtérie, tétanos et coqueluche en novembre, décembre 1971 et janvier 1972.

Par ailleurs, l'enfant, vers le 25 mai 1972, à l'occasion d'une rhinite a reçu des instillations nasales d'une solution de hydroxyméthylgramicidine, 3 suppositoires d'une préparation contenant camphre, essence de myrthe, eucalyptus et thlophène, carboxylate de sodium ainsi que par voie buccale 10 mg de chlorydrate d'hydroxyzine.

Le 3 juin, il a été vacciné contre la rougeole (vaccin vivant hyperatténué souche Schwartz).

A l'examen d'entrée, on est en présence d'un enfant en bon état général, pesant 13 kg 600, mesurant 86 cm. La température est à 37°4. Il existe des ecchymoses sur le front, la face antérieure des deux jambes, l'aile iliaque et la fesse droite, ainsi que des pétéchies disséminées. Le reste de l'examen clinique est négatif, le foie et la rate ne sont pas palpables, il existe des polymicroadénopathies généralisées. Le fond d'oeil est normal.

../...

Examens complémentaires :

le 16 juin, l'hémogramme montre 4 830 000 globules rouges par mm3, 13 g/l d'hémoglobine, un volume corpusculaire moyen à 78 μ, 7 800 globules blancs par mm3 dont 55 % de polynucléaires neutrophiles et 45 % de lymphocytes.

L'étude de l'hémostase montre un temps de saignement (méthode de Duke) à 3 minutes 20 secondes, un nombre de plaquettes de 75 000 par mm3. Le temps de céphaline Kaolin est normal ainsi que le complexe prothrombique : temps de Quick à 12 secondes (témoin 12 secondes) ; proaccelerine : 100 % ; proconvertine plus facteur Stuart : 100 % ; prothrombine vraie : 100 % ; temps de thrombine : 16 secondes (témoin 16 secondes) ; le fibrinogène est à 3,2 g/l.

Myélogramme : la moelle est riche, polymorphe.

- cellules indifférenciées : 3 %
- séries granulocytaires : 54 %
  . neutrophiles : myéloblastes 4 %, promyélocytes 9 %, myélocytes 12 %
  métamyélocyte 14 %, polynucléaires 13 %
  . éosinophiles : myélocytes 2 %, métamyélocytes 1 %, polynucléaires 1 %
- série rouge : 23 %
  . proérythroblastes 1 %, normoblastes basophiles 3 %, normoblastes polychromatophiles 12 %, normoblastes acidophiles 7 %
- série non myéloïde : 20 %
  . lymphocytes 18 %
  . monocytes 2 %
  . il existe de nombreux mégacaryocytes à tous les stades.

Etude immunohématologique (Professeur J. DAUSSET)

- autoanticorps antiérythrocytaires (Coombs direct) : test négatif
- alloanticorps antiérythrocytaires (Coombs indirect) : agglutination des hématies traitées par enzymes négative, agglutinines froides : recherche négative.
- alloanticorps antileucocytaires : leuco-agglutination négative le 15 juin, positive (3 variétés sur 5 testées) le 5 juillet, négative le 22 décembre.
- alloanticorps antiplaquettes : thromboagglutination négative ; fixation du complément négative.

Etude virologique (16 et 20 juin 1972, Professeur P. TOURNIER)

.../...

- Sérologie de la rubéole : inférieure à 1/10ème dans les 2 sérums
- Sérologie de la rougeole : 1/20ème dans les 2 sérums
- Fixation du complément pour la maladie des inclusions cytomégaliques : 1/32ème le 16 juin, 1/16ème le 20 juin.
- M. N.I. test : négatif le 15 décembre 1972
- Réaction de microagglutination indirecte des toxoplasmes : positive à 1/20ème le 15 décembre 1972.

Evolution :

L'enfant est hospitalisé jusqu'au 20 juin. Pendant son séjour, l'apyrexie persiste, les manifestations hémorragiques disparaissent définitivement. Le lendemain de la sortie, surviendra une poussée fébrile passagère à 39,5 avec catarrhe rhinopharyngé. Le taux des plaquettes à 75 000/mm3 le 16 juin, atteint 260 000/mm3 le 19 juin pour osciller entre 75 000 et 210 000/mm3 jusqu'au 14 septembre. Il est à 280 000/mm3 le 15 décembre 1972.

B) Observation 2 (A. J. BACHAND et coll. 1967) (4)

Un garçon de 20 mois reçoit une injection de vaccin antirougeoleux vivant associé à une injection de gamma-globulines. Le 4ème et le 5ème jour, est notée une fièvre entre 38,3 et 39,4. Le 12ème jour, apparaissent brusquement des pétéchies et des ecchymoses sur le thorax et les membres, des pétéchies sur la muqueuse buccale.
La température est à 37,5. Les plaquettes sont à 21 000 par mm3, l'hémoglobine à 11,5g/100cc les globules blancs sont à 18 000/mm3 avec 44 % de polynucléaires, 47 lymphocytes, 8 monocytes, 1 éosinophile. La moëlle osseuse est riche, les mégacaryocytes sont augmentés en nombre, certains montrant quelques vacuoles, et, en général, une production de plaquettes médiocre. Un traitement par prednisone est entrepris, à la dose de 40 mg par jour, et en une semaine le chiffre des plaquettes atteint 380 000/mm3. 5 mois plus tard, il est encore à 300 000/mm3.

C) Observation 3 (D. J. WILHELM et coll. 1967) (43)

Une fille de 12 mois reçoit une injection de vaccin antirougeoleux vivant (souche Edmonston) associé à une injection de gammaglobulines. Le 7ème jour, apparaît de la fièvre, le 8ème jour une éruption du tronc, le 10ème jour de nombreuses pétéchies sur la face, le cou et le thorax. La température est à 38,9.

.../...

Numération globulaire : 7 100 globules blancs avec 68 lymphocytes (certains atypiques), 18 neutrophiles, 14 "band cells", 2 monocytes et 60 000 plaquettes par mm3. 36 heures plus tard, la fièvre disparaît définitivement et l'état clinique s'améliore. Le myélogramme montre une hyperplasie de la série mégacaryocytaire. 24 % d'entre eux forment des plaquettes, mais 76 % de cellules incluant mégacaryoblastes, promégacaryocytes et formes intermédiaires ne montrent aucune formation plaquettaire. La moëlle est par ailleurs normale, en dehors d'une hyperplasie éosinophile. Le 14ème jour, l'examen redevient normal, et le 21ème jour, le chiffre des plaquettes atteint 180 000/mm3.

D) Observation 4 (H. J. ALTER et coll. 1968)(2)

Un garçon de 14 mois reçoit 0,5cc de vaccin antirougeoleux vivant atténué. 4 jours après la vaccination apparaît une rhinorrhée, une toux sèche, une fièvre modérée, le 9ème jour des ecchymoses spontanées sur la face et le tronc qui augmentent et s'accompagnent d'une éruption pétéchiale ; le 12ème et le 13ème jour, une recherche de sang dans les selles est positive.

Numération globulaire : 15 000 globules blancs avec 19 % de polynucléaires neutrophiles, 72 % de lymphocytes, 4 % de monocytes, 3 % d'éosinophiles et 2 % de lymphocytes atypiques ; 13 000 plaquettes par mm3.

Le myélogramme montre une augmentation modérée du nombre des mégacaryocytes, une production érythrocytaire et granulocytaire normale.

Le nombre des plaquettes reste à 13 000/mm3 les 12ème et 13ème jour, puis remonte spontanément à 61 000 le 15ème jour et 194 000 le 16ème jour. Il n'existe pas d'anticorps antiplaquettes fixant le complément.

Le purpura commence à s'atténuer le 14ème jour et disparaît ensuite rapidement. Trois mois plus tard, il n'y a pas eu de nouvelles manifestations purpuriques et le chiffre de plaquettes est à 325 000/mm3.

Les 3 cas déjà rapportés dans la littérature joints à notre observation personnelle concernent 1 fille et 3 garçons, âgés de 12 à 20 mois.

Les manifestations hémorragiques sont apparues 9 à 12 jours après une injection de vaccin antirougeoleux vivant, 2 fois associé à une injection de gamma-globulines. Dans l'observation de WIHELM, il s'agissait de la souche Edmonston, dans notre cas de la souche Schwartz.

.../...

Dans 3 observations, la vaccination antirougeoleuse avait été suivie, après 3 à 5 jours, de manifestations cliniques : fièvre, rhinorrhée et toux (Walker), éruption (Wilhem), manifestations ayant elles mêmes précédé de 3 à 5 jours le purpura. Dans notre cas, le purpura est survenu isolément, sans fièvre ni autre manifestation clinique.

Les manifestations hémorragiques consistaient en pétéchies et ecchymoses plus ou moins généralisées, associées à des pétéchies de la muqueuse buccale (Bachand), à la présence de sang dans les selles dans l'observation de Alter et dans la nôtre.

La durée dans les 4 cas a été brève, limitée à quelques jours. Il existait dans les 4 cas une thrombopénie importante, elle aussi rapidement régressive avec retour à la normale, en une semaine (Bachand), à 180 000 le IIème jour (Wilhem), à 194 000 le 6ème jour (Alter) ; dans notre observation, le taux des plaquettes était remonté à 260 000 le 7ème jour avec cependant une baisse modérée entre 75 000 et 185 000 les six semaines suivantes.

L'hémogramme montrait une leucocytose normale ou légèrement augmentée entre 15 000 et 18 000 leucocytes par mm3 et une lymphocytose entre 47 et 74 %.

Wilhem ainsi que Alter, signalent un nombre important de lymphocytes atypiques. Les 4 observations comportent une étude de la moëlle osseuse.

Deux fois, la moëlle est signalée richement cellulaire.

La série rouge et granuleuse est normale ; Wilhem signale toutefois une hyperplasie éosinophile.

Les mégacaryocyres sont augmentés en nombre. Mais Bachand observe une production plaquettaire médiocre et dans certains mégacaryocytes, la présence de quelques vacuoles. Wilhem note également une production de plaquettes chez 74 % seulement des mégacaryocytes. Dans notre observation, existaient de nombreux mégacaryocytes à tous les stades.

Deux observations enfin comportent une étude immunchématologique. Alter n'a pu mettre en évidence d'anticorps antiplaquettes fixant le complément. Dans notre cas, la recherche de thromboagglutinines et d'anticorps fixant le complément, est restée négative.

II°) ACTION DU VACCIN ANTIROUGEOLEUX VIVANT SUR LE TAUX DES PLAQUETTES

Oski (34) étudiant 44 sujets ayant reçu une injection de vaccin antirougeoleux vivant, 28 fois associée à une injection de gamma-globulines, observe chez 38 (86 %) une chute des plaquettes supérieure à 25 000 par mm3 après la vaccination. Chez 50 % des sujets vaccinés, la chute atteignait plus de 75 000 plaquettes, la plus importante ayant été de 317 000, le taux le plus bas de plaquettes de 64 000.

Cette diminution du taux des plaquettes est observée à tous les âges mais est plus intense chez les jeunes enfants : la moyenne de la diminution des plaquettes ayant été de 126 000 chez les sujets de moins de 2 ans, de 51 000 au dessus de l'âge de 12 ans.

La chute des plaquettes débute le 3ème jour après la vaccination, est maxima le 8ème jour, le retour à la normale est atteint le 21ème jour.

Chez 3 enfants, des médullogrammes répétés ont mis en évidence une chute des mégacaryocytes le 3ème jour, après la vaccination avec un retour à la normale le 14ème jour. Le 3ème jour les mégacaryocytes contenaient des vacuoles, à la fois intracytoplasmiques et intra-nucléaires et de nombreux noyaux montraient des signes de dégénérescence.

III°) PURPURAS THROMBOPENIQUES AIGUS APRES ROUGEOLE

Fréquence :

La survenue de purpuras thrombopéniques aigus au décours de rougeoles naturelles est une éventualité rare, mais non exceptionnelle ainsi qu'il apparaît de l'étude de plusieurs statistiques.

Heinild et Lindgreen (1949)(19) sur 113 purpuras thrombopéniques de l'enfant retrouvent 63 fois des antécédents d'infection récente, 1 à 2 semaines auparavant en général, dont 2 rubéoles, 1 rougeole, 1 varicelle et 2 parotidites.

Hirsch et Dameshek (1951 (21), sur 18 purpuras thrombopéniques aigus, en observent 12 au cours des 2 premières décades ; 5 succédaient à une maladie éruptive (1 rougeole, 1 rubéole, 3 varicelles).

Clément et Diamond (1953) (12), étudient 96 purpuras thrombopéniques idiopathiques (38 formes aigües et 55 formes chroniques) et 3 purpuras thrombopéniques symptomatiques ; 65 fois une infection aigüe était notée au début de l'affection : dans la majorité des cas, infection des voies respiratoires supérieures, 7 fois rubéole, varicelle, mononucléose infectieuse ou pyélonéphrite.

Doan et coll. (1960) (16) reprennent l'étude de 381 purpuras thrombopéniques dont 271 idiopathiques et 110 secondaires, soit post-infectieux, soit associés à une autre affection. 57 fois, il s'agit d'une infection virale (dont 42 enfants de mois de 12 ans) : le plus souvent infection des voies aériennes supérieures (21 fois), rougeole (16 cas), mononucléose infectieuse (11 cas), varicelle (5 cas), oreillons (3 cas) et hépatite infectieuse (1cas).

Bentégeat et coll. (1965) (7) étudient 26 purpuras thrombopéniques aigüs de l'enfant : 15 succédaient à une infection virale (2 rougeoles, 3 rubéoles, 3 varicelles, 1 oreillons, 1 herpès, 4 adéno-viroses, 1 grippe B) 9 fois diagnostiquée cliniquement, 6 fois affirmée par la positivité des réactions sérologiques.

Reiquam et Prosper (1966) (37) dans les antécédents immédiats de 19 purpuras thrombopéniques aigüs de l'enfant retrouvent 10 fois une infection récente dont 2 rougeoles, 5 rubéoles, 1 oreillons.

Lusher et Zuelzer (1968) (27) étudiant 146 purpuras thrombopéniques idiopathiques de l'enfant, retrouvent 122 fois une maladie aigüe fébrile moins de 3 semaines auparavant : 32 fois il s'agissait d'une maladie bien définie (13 rougeoles, 15 rubéoles, 4 varicelles).

.../...

Monnet et Lauras (1970) (29), sur 40 purpuras thrombopéniques aigus de l'enfant, retrouvent 13 fois une étiologie virale (6 rubéoles, 1 rougeole, 2 mononucléoses infectieuses, 1 oreillons, 1 grippe A, 2 infections à myxo virus parainfluenzae III ; 6 fois le diagnostic ne put être établi que par l'étude sérologique.

Etude clinique

21 observations suffisamment détaillées permettent l'étude clinique du purpura thrombopénique aigü post morbilleux (3-10-17-18-22-28-29-33-35-37-39).

9 observations concernent des filles, 2 des garçons. L'âge s'étage entre 15 mois et 9 ans et demi avec un maximum de fréquence entre 4 et 6 ans.

Dans la presque totalité des cas, les manifestations hémorragiques sont survenues 2 à 15 jours après l'apparition de l'éruption, au décours d'une rougeole qui, jusqu'alors avait évolué de façon normale. Dans l'observation de Seringe seulement, le purpura s'est manifesté 4 jours avant une éruption d'ailleurs atypique, la rougeole étant cependant très vraisemblable du fait de l'apparition simultanée de l'affection chez les 3 autres membres de la fratrie.

Cliniquement, aux ecchymoses et aux pétéchies, s'associe presque toujours une atteinte des muqueuses (15 fois sur 16 observations suffisamment détaillées) : hémorragies bucco-pharyngées (12 cas), épistaxis (10 cas) , hématuries (8 cas), plus rarement hémorragies digestives (3 cas). Dans 7 cas, est signalée une déglobulisation plus ou moins importante.

La thrombopénie est variable, le plus souvent très importante : 13 fois inférieure à 15 000 plaquettes par mm3, 4 fois comprise entre 20 000 et 50 000, 4 fois entre 70 000 et 95 000 plaquettes.

Evolution

La durée des manifestations cliniques a été le plus souvent brève, inférieure à 1 mois dans 14 cas (12 fois inférieure à 20 jours), 2 fois elle s'est prolongée 73 jours (Miller), plus de 50 jours (Nouaille) (33).

Seule la première observation de Hudson (22) s'est terminée par la mort le 11ème jour par une hémorragie cérébroméningée.

Quant à la durée de la thrombopénie, elle a été plus importante . 8 à 30 jours dans 10 cas ; 1 à 3 mois dans 5 cas ; supérieure à 3 mois dans 2 cas ; dans une observation de Nouaille (33), les plaquettes étaient à 97 000 par mm3, le 57ème jour, le taux étant normal vers le 100ème jour ; chez le malade de Atta (3), les plaquettes restent inférieures à 50 000 par mm3 pendant 2 mois, sont encore aux alentours de 100 000 par mm3 le 10ème

.../...

mois, mais avec un temps de saignement normal.

Un myélogramme a été pratiqué dans 7 observations. La série rouge et la série blanche étaient toujours normales, à l'exception de l'observation de Fisher (18) où existait un arrêt de maturation des polynucléaires.

La lignée mégacaryocytaire était toujours active. Chabert (10) signale dans ses 2 cas, l'absence de formation plaquettaire et Dureux (17) de rares plaquettes.

Etude immunohématologique

3 observations comportent une étude immunohématologique.

Dans une des deux observations de Chabert (10) purent être mis en évidence des anticorps antiplaquettes. Il n'existait pas d'agglutinines antiplaquettes dans l'observation de Seringe (39) ; le test de Coombs plaquettaire et la recherche d'anticorps antiplaquettaires étaient négatifs dans l'observation de Dureux (17).

IV°) LE TAUX DES PLAQUETTES DANS LA ROUGEOLE NON COMPLIQUÉE

Perlman (35) dans une courte série de 50 rougeoles observe dans un grand pourcentage de cas, une thrombopénie, apparaissant pendant la période d'incubation, persistant pendant l'éruption et la convalescence.

Characopos (11), observe au cours de la rougeole une diminution du nombre des plaquettes, constante dès la période d'incubation , plus marquée à la période d'éruption et disparaissant à la convalescence.

Sur 64 rougeoles, le taux des plaquettes oscillait entre 170 000 pendant la période d'éruption et 368 000 pendant la convalescence.

COMMENTAIRES

Nos commentaires porteront sur plusieurs points :

- Fréquence des purpuras thrombopéniques après vaccination antirougeoleuse
- Symptomatologie clinique et biologique
- Rapport entre purpura thrombopénique et vaccination antirougeoleuse
- Mécanisme de la thrombopénie
- Attitude thérapeutique

I°) Fréquence

La survenue de purpuras thrombopéniques au décours de vaccination contre la rougeole reste une éventualité exceptionnelle.

En dehors de notre observation, nous n'avons retrouvé que 3 autres cas publiés aux Etats Unis entre 1967 et 1968.

Katz (24) en 1965, sur 5 millions de vaccinés, ne signale que 2 purpuras thrombopéniques, survenus au cours des 4 semaines suivant la vaccination, et un syndrome d'anémie hémolytique avec thrombopénie et nécrose corticale rénale.

Wilhelm(43) en 1967 estime surprenant que d'autres cas de purpura thrombopénique n'aient pas encore été rapportés sur une population d'enfants américains immunisés par le virus vivant estimée par Norman, en 1965, à 12 millions.

Ce caractère exceptionnel contraste avec la relative fréquence des réactions fébriles après vaccination par virus vivant atténué : 45,9 % avec la souche Edmonston, 21,4 % avec la souche Schwarz, 14 % avec la souche Moraten, réactions fébriles parfois accompagnées de manifestations rhinopharyngées et d'éruption (20).

II°) Tableau clinique et biologique

Dans ces 4 cas, le tableau était comparable : survenue chez de jeunes enfants de 12 à 20 mois, 9 à 12 jours après une injection de vaccin vivant atténué, d'ecchymoses et de pétéchies plus ou moins généralisées.

Biologiquement : thrombopénie importante, moelle riche avec augmentation de la lignée mégacaryocytaire.

Guérison des manifestations cliniques en quelques jours, remontée du taux des plaquettes en une dizaine de jours.

.../...

III°) Rapports entre purpura thrombopénique et vaccination antirougeoleuse :

Une série d'arguments plaide en faveur du rôle du vaccin antirougeoleux vivant dans la génèse de purpura thrombopénique.

1°) dans aucune des 4 observations rapportées, n'a pu être mis en évidence un autre facteur susceptible d'être à l'origine de la thrombopénie.

2°) les manifestations hémorragiques sont survenues à une date identique, 9 à 12 jours après l'injection de vaccin antirougeoleux vivant.
Trois fois, elles avaient été précédées d'un état fébrile avec toux et éruption interprétable comme une rougeole atténuée.

3°) l'étude systématique du taux des plaquettes après vaccination par virus rougeoleux vivant a montré à Oski et Naiman (34) dans la majorité des cas une diminution des plaquettes débutant le 3ème jour, maxima le 7ème jour, avec retour à la normale le 21ème jour.

4°) cette thrombopénie n'a pas été retrouvée par ces auteurs après vaccination par vaccin antirougeoleux tué.

5°) le purpura thrombopénique après vaccination par virus vivant doit être rapproché du purpura thrombopénique observé de façon rare mais non exceptionnelle après rougeole naturelle : les manifestations cliniques apparaissent 2 à 15 jours après le début de l'éruption d'une rougeole jusqu'alors banale, et comporte des ecchymoses, des pétéchies et presque toujours une atteinte muqueuse. Elles s'associent à une thrombopénie en général importante avec augmentation de la lignée mégacaryocytaire et guérissent le plus souvent en quelques semaines.

Comme après vaccination par virus vivant, l'étude systématique du taux des plaquettes après rougeole naturelle met en évidence de façon constante une thrombopénie transitoire infraclinique (II - 34).

IV°) Mécanisme de la thrombopénie

Le mécanisme de la thrombopénie reste discuté et n'est peut-être pas univoque.

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées, les arguments en leur faveur s'appuyant sur les constatations faites au cours des purpuras thrombopéniques après virus rougeoleux atténué ou virus sauvage, au cours des purpuras thrombopéniques post infectieux d'autre étiologie, rubéole en particulier, enfin au cours des purpuras thrombopéniques aigüs ou chroniques idiopathiques.

.../...

1°) L'hypothèse d'une action directe du virus sur les mégacaryocytes doit d'abord être envisagée.

En faveur de ce mécanisme médullaire, plaident plusieurs arguments :

- dans la dengue, ou fièvre hémorragique Thai, la thrombopénie paraît bien secondaire à une diminution et à une altération des mégacaryocytes (8).

- le virus de la leucémie Friend induit chez les souris une thrombopénie et sa présence dans les mégacaryocytes a pu être détectée en microscopie électronique (15-34).

- Dans la rubéole néonatale, les mégacaryocytes sont parfois diminués en nombre (26-13), l'hypoplasie pouvant atteindre également les autres lignées.

- la durée de vie des plaquettes a été trouvée diminuée au cours de certains purpuras post-infectieux aigus et régressifs (dengue hémorragique, rubéole congénitale) (31).

Plus intéressantes sont les constatations faites par Oski (34) au décours de vaccinations antirougeoleuses : chez trois nourrissons vaccinés contre la rougeole, cet auteur a constaté le 3ème jour une diminution du nombre des mégacaryocytes, ainsi que des altérations morphologiques avec vacuolisation du cytoplasme et des noyaux. L'absence d'élévation des phosphatases alcalines chez des sujets vaccinés contre la rougeole et présentant une thrombopénie, constituerait aussi un argument indirect en faveur d'un trouble de la production plaquettaire, les phosphatases acides du plasma augmentant en cas de destruction plaquettaire.

Toutefois, l'essai d'isolement du virus dans la moelle osseuse après l'injection de vaccin antirougeoleux vivant a échoué à 2 occasions.

2°) L'hypothèse d'une destruction périphérique des plaquettes est plus volontiers admise dans le mécanisme des purpuras thrombopéniques post-infectieux et repose sur une série d'arguments :

- la durée de vie des plaquettes a été trouvée diminuée par Najean (31) dans 5 purpuras thrombopéniques aigus après varicelle ou oreillons, ainsi que dans un grand nombre de purpuras thrombopéniques post-infectieux passés à la chronicité.
Baldini (5) a fait des constatations identiques dans différentes formes de purpura idiopathique aigu, chronique ou récurrent.

- l'hyperplasie de la lignée mégacaryocytaire est habituelle ; elle s'accompagne dans quelques cas d'une augmentation des formes jeunes et toujours d'une diminution des mégacaryocytes à formation plaquettaire (7). Il en était ainsi en particulier dans les 4 cas de purpuras thrombopéniques après vaccination anti-rougeoleuse ainsi que dans les

.../...

observations de purpuras thrombopéniques après rougeole naturelle ayant comporté une étude de la moelle osseuse.

Ce blocage apparent de la lignée mégacaryocytaire est généralement attribué à un effort de régénération des plaquettes devant l'intense destruction plaquettaire. Mais, il pourrait être lié à l'action de l'agent agresseur sur les mégacaryocytes à formation plaquettaire (7).

Luscher (27) signale dans une de ses observations une diminution apparente des megacaryocytes suivie d'une augmentation de leur nombre.

Quant au mécanisme proprement dit de la destruction périphérique des plaquettes, plusieurs hypothèses peuvent également être formulées :

a) action directe du virus sur les plaquettes

Jerushalmy (23) a montré que, in vitro, le virus de la maladie de Newcastle, est capable de lyser les plaquettes du sang hmain, inhibant ainsi la rétraction du caillot et accélérant la formation de thromboplastine. Le virus de l'influenzae altérerait la surface plaquettaire, empêchant la rétraction du caillot.

b) action indirecte, d'ordre immunologique par formation d'anticorps anti-plaquettaires.

Le virus pourrait agir en altérant les plaquettes qui deviendraient ainsi antigéniques par un mécanisme analogue à celui du purpura par Sédormid, ou bien un complexe virus-antivirus pourrait précipiter les plaquettes et les altérer (Bayer) (6). Cette hypothèse est étayée par la découverte d'anticorps antiplaquettaires au cours de purpuras thrombopéniques aigus, par des techniques de thrombo-agglutination, de consommation d'antiglobuline (Moulinier) ou de fixation du complément.

Des anticorps antiplaquette ont été ainsi constaté avec une grande fréquence par Walker (42) au cours de purpuras thrombopénique aigüs, par Bentegeat (7) chez 9 sur 12 malades atteints de purpuras thrombopéniques aigüs d'origine virale ; plus rarement par Monnet (29). Lusher retrouve également des agglutinines anti-plaquettes chez 20 malades sur 54, mais sans corrélation avec l'évolution du purpura (27), ce qui lui fait discuter le rôle de ces anticorps dans le mécanisme de la thrombopénie.

Dans les 2 observations de purpura thrombopénique après vaccination antirougeoleuse comportant une étude immuno-hématologique (Alter (2) observation personnelle), aucun anticorps antiplaquette n'a pu être mis en évidence. Au cours des purpuras thrombopéniques aigus après rougeole, la recherche d'anticorps antiplaquettes est restée négative chez le

.../...

malade de Seringe (39), de Dureux (17), chez un des malades de Bentegeat (7).

Des anticorps autoplaquettes ont été observés chez un malade de Chabert (10), de Hudson (22).

3°) Enfin, devant une thrombopénie post-infectieuse, l'existence d'une coagulopathie de consommation devra être exclue par l'étude de l'hémostase. Une coagulation intravasculaire disséminée a pu être démontrée à l'autopsie de purpuras thrombopéniques au cours de rubéoles congénitales (6), au cours de manifestations hémorragiques après varicelle (9-40-41).

Le syndrome d'anémie hémolytique avec thrombopénie et nécrose corticale rénale rapporté par Katz (24) après vaccination antirougeoleuse répond peut-être à un mécanisme comparable.

Enfin, parmi les facteurs responsables du syndrome hémorragique, il devra être tenu compte du facteur vasculaire, l'agent infectieux agissant vraisemblablement également sur les parois vasculaires, peut être du seul fait de l'existence d'antigènes communs aux plaquettes et aux parois vasculaires.

Cette notion pourrait rendre compte de la discordance possible, une fois la phase aigüe passée, entre le taux des plaquettes et l'existence d'hémorragies (29).

TRAITEMENT :

L'évolution rapidement favorable des 4 observations de purpura thrombopénique après vaccination antirougeoleuse, pour trois d'entre elles spontanée, doit faire discuter les indications de la corticothérapie, volontiers utilisée au cours des purpuras thrombopéniques aigus.

La corticothérapie peut être envisagé dans un but de protection vasculaire, mais à dose modérée (1 mg/kg) pendant une courte durée (1 à 2 semaines), sa prolongation semblant retarder la remontée plaquettaire (27-29).

L'éventualité d'une coagulopathie de consommation devra auparavant être éliminée.

CONCLUSION

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Une observation de purpura thrombopénique aigü après vaccination anti-rougeoleuse est rapportée et rapprochée de 3 autres observations colligées dans la littérature.

Ces 4 cas concernent des faits comparables :

- apparition chez de jeunes enfants, 9 à 12 jours après une injection de vaccin antirougeoleux vivant, d'hémorragies cutanéo-muqueuses plus ou moins généralisées.
- mise en évidence d'une thrombopénie importante, avec, sur le médullogramme augmentation de la lignée mégacaryocytaire
- guérison des manifestations cliniques en quelques jours, disparition de la thrombopénie en une dizaine de jours.

Le rôle de la vaccination antirougeoleuse dans l'apparition du purpura thrombopénique peut être admis :

- sur l'absence d'autres facteurs susceptibles d'entraîner une thrombopénie
- sur l'existence non exceptionnelle de purpuras thrombopéniques aigus au décours de rougeoles naturelles
- sur la mise en évidence fréquente, lors d'études systématiques d'une diminution modérée et transitoire du taux des plaquettes, aussi bien après vaccination par vaccin antirougeoleux vivant qu'au cours de rougeoles naturelles.

Dans le mécanisme de la thrombopénie, plusieurs hypothèses peuvent être discutées : action directe du virus sur les mégacaryocytes, destruction périphérique des plaquettes, soit par action directe du virus, soit indirectement, par un mécanisme d'ordre immunologique, Enfin, une coagulopathie de consommation devra être éliminée.

Le caractère exceptionnel du purpura thrombopénique après vaccination antirougeoleuse ne doit pas être considéré comme un obstacle à la diffusion de la vaccination contre la rougeole.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADKINS A. : Thrombocytopenic purpura following rubella
J.A.M.A., 1965, 193, 243

2 - ALTER H.J., SCANLON R.T. et SCHECHTER G.P. : Thrombocytopenic purpura following vaccination with attenuated measles virus
Amer. J. Dis. Child., 1968, 111, 3

3 - ATTA M., et SIEVERT B., : Thrombocytopenic purpura after morbilli
Acta Pediat. , 1953, 48, 795

4 - BACHAND A.J., RUBENSTEIN J. et MORRISON A.N. : Thrombocytopenic purpura following live measles vaccine
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 283

5 - BALDINI M., : Idiopathic thrombocytopenic purpura
New Engl. J. Med. , 1966, 274, 1245

6 - BAYER W.L., SHERMAN F.E., MICHAELS R.H., SZETO I.L.F. et LEWIS J.H., : Purpura in congenital and acquired rubella
New Engl. J. Med., 1965, 273, 1362

7 - BENTEGEAT J., VERGER P., MARC Y. et NOUAILLE DEGORCE P. : De l'étiologie virale des purpuras thrombopéniques aigus de l'enfant
Ann. Pediat., 1965, 21, 372

8 - BIERMAN H.R. et NELSON E.R. : Hémato-depressive virus diseases of Thailand
Ann. Intern. Med., 1965, 62, 867

9 - BLAIR A.W. et JAMIESON W.M. : Complications and death in chickenpox
Brit. Med. J., 1965, 2, 981

10 - CHABERT P., TARAMASCO H. et SANSOT M. : Deux cas de purpura thrombocytopénique secondaire à une rougeole
Pédiatrie (Lyon) 1968, 23, 591

11 - CHARACOPOS S. : Les plaquettes sanguines dans les maladies de l'enfance
Sang, 1954, 25 , 977

12 - CLEMENT D.H. et DIAMOND L.K., : Purpura in infants and children
Amer. J. Dis. Child., 1953, 85, 259

13 - COOPER L.Z., : Maternal rubella and the rubella syndrome in infants
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 408

14 - Current status of measles immunization.
J.A.M.A., 1965, 194, 1237

15 - DALTON A.J., LAW L.W., MOLONEY J.B. et MANAKOR R.A., : Electron microscopic study of series of murine lymphoid neoplasms.
J. Nat. Cancer Inst., 1961, 27, 747

16 - DOAN C.A., BOURONCLE B.A. et WISEMAN B.K., : Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura : clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years.
Ann. Intern. Med., 1960, 53, 861

../...

17 - DUREUX J.B., CANTON Ph., JEANDIN F. et MAYER G. : Purpura thrombopénique aigu au décours d'une rougeole
Ann. Med. Nancy, 1968, 7, 519

18 - FISHER O.D. et KRASZEWSKI T.M. : Thrombocytopenic purpura following measles
Arch. Dis. Child., 1952, 27, 144

19 - HEINILD S. et LINDGREN M.L. : Thrombopenia in chilhood.
Acta paediat., 1948, Suppl. 77, 149

20 - HILLEMAN M.R., BUYNAK E.B., WEIBEL R.E., STOKES J., WHITMAN J.E. et LEAGUS M.B., : Development and evaluation of the Moraten virus vaccine
J.A.M.A., 1968, 206, 587

21 - HIRSCH E.O. et DAMESHEK W., : "Idiopathic" thrombocytopenia
Arch. Intern. Med., 1951, 88, 701

22 - HUDSON J.B., WEINSTEIN L. et CHANG TE-WEN : Thrombocytopenic purpura in measles.
J. Pédiat., 1956, 48, 48

23 - JERUSHALMY Z., ADLER A., RECHNIC J., KOHN A., et de VRIES : Effect of myxoviruses on the clotting and clot-retracting activities of human blood platelets "in vitro".
Path. Biol., 1962, 10, 41

24 - KATZ S.L., : Immunization with live attenuated measles virus vaccines : five year's experience
Arch. Ges. Virusforsch, 1965, 16, 222

25 - KORONES S.B. et coll. : Congenital rubella syndrome : Study of 22 infants
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 434

26 - LAFER C. et NORRISSON A.N.: Thrombocytemic purpura progressing to transient hypoplastic anemia in a newborn with rubella syndrome
Cité A. J. BACHAND et coll. (4)

27 - LUSHER J.M. et ZUELZER W.W.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.
J. Pediat., 1966, 68, 971

28 - MILLS S.D., : Purpuric manifestations occuring in measles in childhood
J. Pediat., 1950, 36, 35

29 - MONNET P. et LAURAS B., : Les thrompénies aigües chez l'enfant.
Pédiatrie (Lyon), 1970, 24, 885

30 - NAJEAN Y. et ARDAILLOU N., : Exploration des purpuras throbopéniques.
Actualités hématologiques 1970-Masson Ed. Paris

31 - NAJEAN Y., : Mécanisme des purpuras thrombopéniques de l'enfant.
Med. Infant., 1963, 3, 149

32 - NEWTON W.A. et SUELZER W.W., : Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.
New Engl. J. Med. 1951, 245, 879

33 - NOUAILLE-DEGORGE P., : Thèse Méd. Bordeaux 1963

.../...

34 - OSKI F.A. et NAIMAN J.L. : Effect of live measles vaccine on the platelet count.
New Engl. J. Med., 1966, 275, 352

35 - PERLMAN E.C. : Purpuric and cerebral manifestations following measles : report of 2 cases.
Arch. Pediat. 1934, 51, 596

36 - RADEL E.G. et SCHORR J.B. : Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis.
J. Pediat. 1963, 63, 46

37 - REIQUAM C.W. et PROSPER J.C. : Fresh plasma transfusions in the treatment of acute thrombocytopenic purpura.
J. Pediat., 1966, 68, 880

38 - SALMON J., : Physiopathologie des purpuras thrombopéniques.
In : Bernard Dreyfus : Progrès en hématologie. Flammarion Paris 1967

39 - SERINGE Ph et ARNAL M., : Purpura thrombopénique aigu morbilleux. Echec de la corticothérapie et des transfusions. Guérison par exsanguino-transfusion.
Ann. Pediat., 1960, 12, 595

40 - SMITH H.: Purpura fulminans complicating varicella. Recovery with low molecular weight dextran and steroids
Med. J. Aust. 1967, 2, 685

41 - TOBIN J.D. et BENSEL R.W., : Varicella with thrombocytopenia causing fatal intracerebral hemorrhage
Amer. J. Dis. Child. 1972, 124, 577

42 - WALKER J.H. et WALKER W., : Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.
Arch. Dis. Child. 1961, 36, 649

43 - WILHEIM D.J. et PAEGLE R.D. : Thrombocytopenic purpura and pneumonia following measles vaccination.
Amer. J. Dis Child. 1967, 113, 534

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-